

PCT

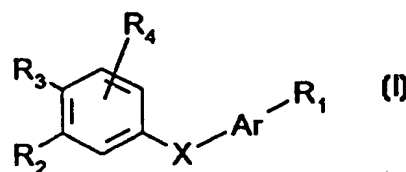
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b> <b>C07C 63/66, A61K 31/19, C07C 313/04, 317/22, 65/19, 65/40, 69/78, C07D 335/06, 333/38, 207/40</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale: WO 97/33856</b> <b>(43) Date de publication internationale: 18 septembre 1997 (18.09.97)</b>
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR97/00390 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 5 mars 1997 (05.03.97) <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 96/03234 14 mars 1996 (14.03.96) <b>FR</b> <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) [FR/FR]; Sophia Antipolis, 635, route des Lucioles, F-06560 Valbonne (FR). <b>(72) Inventeur; et</b> <b>(75) Inventeur/Déposant (US seulement):</b> BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 231, chemin Plan-Bergier, F-06650 Le Rouret (FR). <b>(74) Mandataire:</b> TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

**(54) Title:** DIAROMATIC PROPYNYL OR DIENYL COMPOUNDS**(54) Titre:** COMPOSES PROPYNYL OU DIENYL BIAROMATIQUES**(57) Abstract**

Novel diaromatic propynyl or dienyl compounds having general formula (I), and the use thereof in pharmaceutical compositions useful in human or veterinary medicine (in particular for the treatment of dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular and ophthalmological disorders), or in cosmetic compositions, are disclosed.

**(57) Abrégé**

L'invention concerne de nouveaux composés propynyl ou diényl biaromatiques qui présentent comme formule générale (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

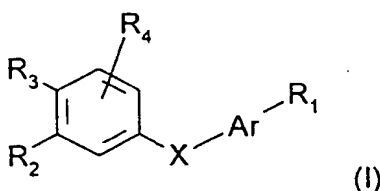
## COMPOSES PROPYNYL OU DIENYL BIAROMATIQUES

5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés propynyl ou diényl biaromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10 Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

25 Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



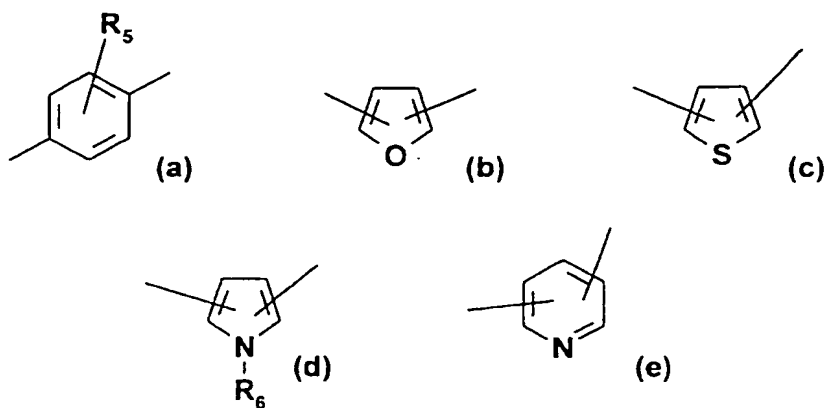
30

dans laquelle:

- 35 - R<sub>1</sub> représente (i) le radical -CH<sub>3</sub>  
 (ii) le radical -CH<sub>2</sub>-O-R<sub>6</sub>  
 (iii) le radical -O-R<sub>6</sub>  
 40 (iv) le radical -CO-R<sub>7</sub>

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> ayant les significations données ci-après,

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes:

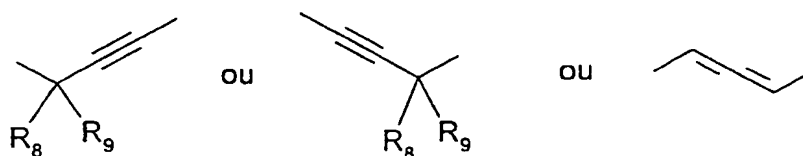


5

$R_5$  et  $R_6$  ayant les significations données ci-après,

10

- X représente un radical de formule:



15

$R_8$  et  $R_9$  ayant les significations données ci-après,

20

-  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

25

(iii) un radical  $-OR_6$ ,

(iv) un radical  $-SR_6$ .

30

$R_6$  ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que  $R_2$  et  $R_3$  pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des

groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

et étant entendu que  $R_2$  et  $R_3$  ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iii) et (iv) mentionnées ci-dessus.

-  $R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical  $-OR_6$ ,

étant entendu que lorsque  $R_4$  est un radical hydroxyle alors  $R_2$  et  $R_3$  forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

-  $R_6$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical  $-COR_{10}$

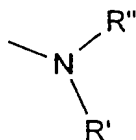
$R_{10}$  ayant la signification donnée ci-après,

-  $R_7$  représente:

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:



$R'$  et  $R''$  ayant la signification donnée ci-après,

(d) un radical  $-OR_{11}$ ,

(e) un radical  $-NHOR_6$ ,

$R_{11}$  ayant la signification donnée ci-après,

-  $R_8$  et  $R_9$ , pris séparément, soit ont simultanément la même signification : un atome d'hydrogène ou un radical  $-OR_{10}$ , soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle inférieur ou, pris ensemble, forment un cycle  $-Y-(CH_2)_n-Y-$ , avec  $Y$  représentant un atome d'oxygène ou de soufre et avec  $n$  égal à 2 ou 3,

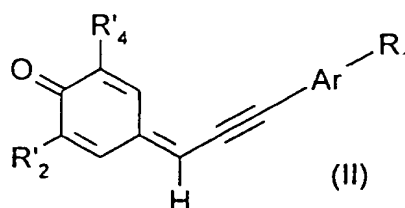
-  $R_{10}$  représente un radical alkyle inférieur,

- R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényl, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué(s) ou un  
5 reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris  
10 ensemble forment un hétérocycle.

L'invention vise également les composés, qui sont des intermédiaires de synthèse des composés de formule générale (I), de formule générale (II)

15



dans laquelle R<sub>1</sub> et Ar ont les mêmes significations que pour la formule générale (I) et R'<sub>2</sub> et R'<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent un radical alkyle linéaire ou  
20 ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone.

L'invention vise également les sels des composés de formules (I) et (II) lorsque R<sub>1</sub> représente une fonction acide carboxylique et les isomères géométriques et optiques desdits composés de formules (I) et (II).

25

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

30 Selon la présente invention, on entend par radical alkyl inférieur un radical ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 9, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, pentyle, hexyle, heptyle, nonyle, décyle et dodécyle.

35 Par radical alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, pentyle, hexyle, octyle, décyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

40 Par radical alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux 2-éthylhexyle, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical présentant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

- 5 Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

- 10 Parmi les radicaux aryle, on préfère un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

- 15 Parmi les radicaux aralkyle, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

- 20 Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

- Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

- 25 Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

- 30 Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

- Lorsque les radicaux R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore.

- 35 Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les composés suivants:

- 40 - Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl] benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl] benzoïque.
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.
- 45 - 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 5     - Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzèneméthanol.
- 10     - 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de diéthanolamine.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de lithium.
- 15     - Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.
- 20     - Acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 25     - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle.
- 30     - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.
- N-éthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.
- 35     - Morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- N-(4-hydroxyphényl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- 40     - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzaldehyde.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol.
- 45     - [3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzene méthanol.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluène.



- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'hexyle.
- 5       - N-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- 10       - Acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- Acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 15       - Acide 6-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinique.
- 20       - Acide 4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque.
- 25       - Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque.
- Acide 5-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyridinecarboxylique.
- 30       - Acide 4-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 35       - Acide 2-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique.
- Acide 2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique.
- 40       - Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-méthoxyphenyl)-1-propynyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 45   Parmi les composés de formule (II) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les composés suivants:

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

5       - Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

Selon la présente invention les composés de formule (I) ou (II) plus particulièrement préférés sont ceux pour lesquels au moins l'une des, et de préférence toutes les, conditions suivantes est remplie :

10

- R<sub>1</sub> représente le radical -CO-R<sub>7</sub>,

- Ar représente les radicaux de formule (a) ou (e).

15       Plus particulièrement, les composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, pris séparément, soit représentent des atomes d'hydrogène, soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle inférieur. De manière encore plus préférée, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent des atomes d'hydrogène.

20       La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formules (I) et (II) ci-dessus selon les schémas réactionnels donnés aux figures 1, 2 et 3.

25       Ainsi, les dérivés de formule (Ia) peuvent être préparés (FIG. 1) par une suite de réactions comprenant l'action d'un chlorure de benzoyle de formule (1) avec un dérivé acétylénique de formule (2) en présence d'un acide de Lewis (par exemple AlCl<sub>3</sub>) dans un solvant chloré, tel le dichlorométhane. La cétone (3) ainsi obtenue est réduite en alcool (4) par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol). La réduction de la  
30       fonction alcool en carbure peut s'effectuer en présence d'iodure de triméthylsilane dans un solvant tel l'hexane ou par transfert d'hydrure à partir d'un silane, tel le triéthylsilane en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O dans un solvant chloré tel le chlorure de méthylène.

35       Les dérivés de formule (Ia) peuvent être aussi préparés (FIG 1) par une suite de réactions comprenant l'action d'un chlorure de benzoyle de formule (1) avec le triméthylacétylénure de lithium en présence d'un acide de Lewis (par exemple AlCl<sub>3</sub>) dans un solvant chloré, tel le dichlorométhane. La cétone (5) ainsi obtenue est d'abord réduite en alcool (6) par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure  
40       de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) puis en carbure (7) par exemple par transfert d'hydrure à partir d'un silane, tel le triéthylsilane en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O dans un solvant chloré tel le chlorure de méthylène. Puis, on procède au couplage du composé (7) avec un dérivé halogéné (8), de préférence iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au Palladium [par  
45       exemple le chlorure de Bis-(triphenylphosphine)-palladium(II)] dans un solvant, tel la triéthylamine.

Les composés de formule (Ib) peuvent être obtenus (FIG 1) à partir du dérivé cétonique (3) par réaction avec un glycol (éthylèneglycol, propylèneglycol) ou un dithiol (éthanedithiol, propanedithiol) en présence de pyridinium paratoluènesulfonate dans un solvant aromatique tel le toluène avec entraînement azéotropique de l'eau formée.

Les composés de formule (Ia) peuvent être encore préparés (FIG 2) par une suite de réactions comprenant l'action du triméthylsilyl acétylénure de lithuim sur les composés aldéhydiques (9) et déprotection avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et obtention de l'alcool propargylique (6). Puis, on procède au couplage avec un dérivé halogéné (8), de préférence iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au Palladium [par exemple le chlorure de Bis-(triphenylphosphine)-palladium(II)] dans un solvant, tel la triéthylamine, et réduction de la fonction alcool en carbure comme précédemment.

Les composés de formule (Ic) peuvent être préparés (FIG 2) à partir des dérivés alcoolpropargyliques (15) par réduction de la fonction alcool en carbure comme précédemment. Les dérivés alcoolpropargyliques (15) étant préparés:

- soit par action d'un acétylénure de bore (12) (préparé in situ à partir de phényl acétylénure de lithuim (11) et de trifluorure de bore à -78°C dans le THF) avec un benzamide tertiaire de formule (13) dans un solvant organique, tel le THF,

- soit par action du phényl acétylénure de lithium (11) sur les dérivés aldéhydiques (14).

Les composés de formule (Ic) peuvent être préparés (FIG 3) à partir des composés de formule (II) par action d'un hydrure alcalin, tel le borohydrure de sodium, dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol). Les composés de formule (II) étant préparés par une suite de réactions à partir des composés hydroxybenzaldéhydes (16) comprenant la protection de la fonction phénol par action du chlorure de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthane (SEMCl) (17), puis l'action du triméthylsilyl acétylénure de lithuim (18) et la déprotection sélective du groupement triméthylsilyl porté par l'acétylénique avec du fluorure de tétrabutylammonium dans le THF et obtention de l'alcool propargylique (19). Par couplage avec un dérivé halogéné (8), de préférence iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au Palladium [par exemple le chlorure de Bis-(triphenylphosphine)-palladium(II)] dans un solvant, tel la triéthylamine, on obtient le composé (20). La coupure du groupement protecteur (SEM) est effectuée avec de l'acide trifluoroacétique dans un solvant chloré, tel que le chlorure de méthylène.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formules (I) et (II) tels que définis ci-dessus.

Ces composés présentent une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests

montrent les activités des composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

5 Ces composés présentent également des paramètres cinétiques très avantageux pour le domaine pharmaceutique par rapport à d'autres composés de synthèse de type rétinoides (le temps de demi-vie d'élimination et le temps de séjour moyen de ces composés dans l'organisme sont faibles)

10 Les composés de formule (I) ou (II) selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnéées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnéées nodulokystiques, conglobata, les acnéées séniles, les acnéées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

5 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

10 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,

15 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané, telle que le syndrome de Kaposi, ou général,

20 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

25 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant,

17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

30 Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' $\alpha$ -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

45 La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) ou (II) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode  
5 d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I) ou (II), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

10 Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie  
15 parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison  
20 de 1 à 3 prises.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de  
25 laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous  
30 forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé  
35 de formule (I) ou (II) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

40 Les composés de formule (I) ou (II) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou  
45 dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) ou (II) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) ou (II) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoulinants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le  $\beta$ -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trénoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' $\alpha$ -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) ou (II) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés. Dans ce qui suit ou ce qui précède, les pourcentages sont donnés en poids, sauf mention contraire.

## 10 EXEMPLE 1

Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

### 15 (a) 3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzaldéhyde.

Dans un ballon, on introduit 12,3 g (52 mmoles) de 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzaldéhyde et 100 ml de THF. On ajoute successivement 10 ml (58 mmoles) de diisopropyléthylamine et 10,3 ml (58 mmoles) de chlorure de 2-triméthylsilyléthoxyméthane et on chauffe à reflux pendant trois heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (3/97% en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 15,6 g (82%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

(b)  $\alpha$ -Triméthylsilyléthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzèneméthanol.

30

Dans un tricol, on introduit 6,6 ml (46,5 mmoles) de triméthylsilylacétylène et 50 ml de THF. A -78°C et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 18,6 ml (46,5 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et on laisse revenir à température ambiante.

35 Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 15,4 g (42,3 mmoles) de 3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzaldéhyde dans 50 ml de THF à -78°C. On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. On obtient 18,5 g (95%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

40

(c)  $\alpha$ -éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzèneméthanol.

45 Dans un ballon, on introduit 18,5 g (40 mmoles) d' $\alpha$ -Triméthylsilyléthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy) benzèneméthanol 50 ml de THF et on ajoute goutte à goutte 40 ml (44 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une



heure, on verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, et on sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (5-95 en volume). Après  
5 évaporation des solvants, on recueille 13,5 g (86%) d' $\alpha$ -éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzène méthanol sous forme d'une huile incolore.

(d) 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle.  
10

Dans un tricol, on introduit 6 g (15,4 mmoles) d' $\alpha$ -éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzène méthanol, 4,1 g (15,4 mmoles) de 4-iodobenzoate de méthyle et 50 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu  
15 réactionnel avec de l'azote pendant 30 minutes, puis on ajoute successivement 820 mg (1,2 mmole) de Bis(triphénylphosphine)palladium(II)chlorure et 360 mg (1,9 mmole) d'iodure de cuivre. On agite à température ambiante pendant quatre heures, on évapore à sec le milieu réactionnel, on reprend le résidu obtenu par l'eau et l'éther éthylique. On décante la phase organique, on sèche sur sulfate de  
20 magnésium, puis on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (80/20% en volume), on recueille 6,7 g (84%) de 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle de point de fusion 91-2°C.

25 (e) acide 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 2,4 g (4,6 mmoles) de l'ester précédent 8,4 g (200  
30 mmoles) d'hydroxyde de lithium et 100 ml de THF. On chauffe à reflux pendant 18 heures et on évapore à sec le milieu réactionnel. On reprend le résidu par l'eau, on l'acidifie à pH 1, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. On triture le résidu dans l'heptane, filtre et recueille 2,2 g (94%) de l'acide attendu de point de  
35 fusion 155-6°C.

(f) acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl]benzoïque.

40 Dans un tricol, on introduit 2,2 g (4,7 mmoles) d'acide 4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque et 75 ml de dichlorométhane. On ajoute à -78°C, 360  $\mu$ l (4,7 mmoles) d'acide trifluoroacétique et on laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique,  
45 on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane, filtré, puis séché. On recueille 1,6 g (90%) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 216-8°C.

**EXEMPLE 2**5 Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque.

Dans un tricol, on introduit 756 mg (2 mmoles) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl] benzoïque et 50 ml d'un mélange (50-50) de THF et de méthanol. A 0°C, on ajoute 152 mg (4 mmoles) de borohydrure de sodium et on laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est trituré dans l'heptane à reflux, filtré et séché. On recueille 510 mg (64%) d'acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phenyl)-1-propynyl] benzoïque de point de fusion 198-9°C.

**EXEMPLE 3**20 Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle.

25 De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 6,7 g (17,3 mmoles) d'éthynyl-3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)benzène avec 4,8 g (17,3 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 8,5 g (91%) de l'ester attendu sous forme d'une huile jaune.

30 (b) acide 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque.

35 De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 8,4 g (15,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoate de méthyle, on obtient 7,4 g (91%) de l'acide attendu de point de fusion 146-7°C.

40 (c) acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque.

45 De manière analogue à l'exemple 1(f) à partir de 2,6 g (5 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[[3-hydroxy-3-[3,5-di-tert-butyl-4-(2-triméthylsilyléthoxyméthoxy)phényl]-1-propynyl]]benzoïque, on obtient 1,7 g (89%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 203°C et décomposition.

**EXEMPLE 4**Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque.

- 5 De manière analogue à l'exemple 2 à partir de 1 g (2,6 mmoles d'acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)-1-propynyl] benzoïque, on obtient 510 mg (51%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque de point de fusion 205-6°C.

10

**EXEMPLE 5**Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.

15

(a) 4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle.

- Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 21,5 g (0,1 mole) de 4-bromobenzoate de méthyle, 300 ml de triéthylamine et un mélange de 200 mg  
20 d'acétate de palladium et de 400 mg de triphénylphosphine. On ajoute ensuite 20 g (0,20 mole) de triméthylsilylacétylène, on chauffe progressivement à 90°C durant 1 heure et on laisse à cette température pendant 5 heures. On refroidit le milieu réactionnel, on filtre le sel et on évapore. On reprend le résidu avec 200 ml d'acide chlorhydrique (5%) et 400 ml d'éther éthylique. On décante la phase  
25 étherée, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 23 g (100%) du dérivé attendu sous forme d'une huile incolore.

- 30 (b) 4-[3-oxo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

- Dans un ballon, on introduit 8,4 g (36 mmoles) de chlorure de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyle, 6,9 g (29,7 mmoles) de 4-triméthylsilyléthynyl-  
35 benzoate de méthyle et 100 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C, par petites quantités, 16,8 g (125 mmoles) d'AlCl<sub>3</sub> et on agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans la glace, on extrait avec du dichlorométhane, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur  
40 colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50/50 % en volume). On recueille 6,8 g (61%) de produit attendu, de point de fusion 113-4°C.

- 45 (c) 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 4,7 g (125 mmoles) du produit obtenu précédemment et 100 ml de méthanol. Tout en refroidissant à 0°C, on ajoute successivement 5,7

g (150 mmoles) de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  et 530 mg (125 mmoles) de borohydrure de sodium et on agite à température ambiante pendant 4 heures. On verse le milieu réactionnel dans un mélange eau-éther éthylique, décante la phase organique, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est trituré dans 100 ml d'hexane, filtré et séché. On recueille 4 g (85%) du produit attendu de point de fusion  $142-3^\circ\text{C}$ .

(d) acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,7 g (4,5 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,3 g (79%) d'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion  $146-7^\circ\text{C}$ .

(e) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 2,1 ml (8,1 mmoles) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (48%) et 50 ml de dichlorométhane. A  $-20^\circ\text{C}$ , on ajoute 2,6 ml (16,2 mmoles) de triéthylsilane puis une solution de 1g (2,7 mmoles) d'acide 4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque dans 30 ml de dichlorométhane et on agite à température ambiante pendant 30 minutes. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 780 mg (82%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion  $167-8^\circ\text{C}$ .

## EXEMPLE 6

2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

(a)  $\alpha$ -Triméthylsilyléthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol.

Dans un tricol, on introduit 17,13 ml (0,121 mole) de triméthylsilylacétylène et 100 ml de THF. A  $-78^\circ\text{C}$  et sous courant d'azote, on ajoute goutte à goutte une solution de 48,5 ml (0,121 mole) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et on laisse revenir à température ambiante.

Cette solution est introduite goutte à goutte dans une solution de 23,8 g (0,11 mole) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalèncarboxaldéhyde dans 100 ml de THF à  $-78^\circ\text{C}$ . On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on le verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique,

on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50/50% en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 29,9 g (86%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

(b)  $\alpha$ -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

Dans un ballon, on introduit 29,9 g (95,2 mmoles) d' $\alpha$ -Triméthylsilyléthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol 100 ml de THF et ajoute goutte à goutte 103,8 ml (114,2 mmoles) d'une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1,1 M dans le THF). On agite à température ambiante une heure, on verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1/4 en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 18,1 g (79%) d' $\alpha$ -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène) méthanol de point de fusion 56-7°C.

(c) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 10,3 g (42,5 mmoles) d' $\alpha$ -éthynyl-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 11,8 g (42,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 13,6 g (82%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 92-3°C.

(d) 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 5 (e) à partir de 1 g (2,6 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 210 mg (22%) de 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle de point de fusion 75-7°C.

## EXEMPLE 7

Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière à l'exemple 1(e) à partir de 8,5 g (21,6 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 7,8 g (95%) de l'acide attendu de point de fusion 203° avec décomposition.

(b) acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

- 5 De manière analogue à l'exemple 5 (e) à partir de 1 g (2,6 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, on obtient 820 mg (86%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 178-80°C.

10

### EXEMPLE 8

Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

15

(a) 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromo-naphtalène.

- 20 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 720 mg (24 mmoles) d'hydru de sodium (80% dans l'huile et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte une solution de 5,7 g (20 mmoles) de 3-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtol dissous dans 75 ml de DMF et on agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. A 0°C, on ajoute ensuite 6,8 ml (59,3 mmoles) de chlorure de méthoxyéthoxyméthane et on agite pendant quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. On recueille 16,6 g (91%) du produit attendu sous forme d'une huile.

25

- 30 (b) 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl carboxaldéhyde.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 16,3 g (44 mmoles) de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-

- 35 bromonaphtalène et 50 ml de THF. A - 78°C, on ajoute goutte à goutte 19,3 ml de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et on agite 30 minutes, puis on ajoute 3,7 ml (48,4 mmoles) de DMF et on laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, on extrait avec de l'éther éthylique, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de magnésium, et on évapore. On recueille 13,9 g (100%) de l'aldéhyde attendu sous forme d'une huile.

40

c)  $\alpha$ -Triméthylsilyléthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

45

De manière analogue à l'exemple 1(b) par réaction de 13,5 g (42,1 mmoles) de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-

naphtylcarboxaldéhyde avec 7,1 ml (50,6 mmoles) de triméthylsilylacétylène, on obtient 17,5 g (100%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile jaune.

5 (d)  $\alpha$ -éthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol.

De manière analogue à l'exemple 1(c) à partir de 17 g (40,6 mmoles) d' $\alpha$ -Triméthylsilyléthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol, on obtient 12,4 g (88%) de  $\alpha$ -éthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol sous forme d'une huile.

15 (e) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 7,1 g (20,5 mmoles) de  $\alpha$ -éthynyl-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtalène)méthanol avec 5,7 g (20,5 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle, on obtient 9,6 g (94%) de l'ester méthylique sous forme d'une huile.

20 (f) acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1 (e) à partir de 9 g (21,6 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 7,8 g (89%) de l'acide attendu de point de fusion 106-8°C.

30 (g) acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 1,7 g (3,5 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, on obtient 670 mg (50%) de l'acide attendu de point de fusion 216-7°C.

35

### EXEMPLE 9

40 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzène-méthanol.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 760 mg (2,2 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle et 20 ml de toluène. A -78°C, on ajoute 4,4 ml d'hydru de diisobutylaluminium (1 M dans le toluène) et laisse remonter à température ambiante. On introduit successivement 9 ml de méthanol, puis 9 ml d'acide chlorhydrique (1N). On verse le milieu réactionnel dans un mélange acétate d'éthyle-eau, on décante la phase organique, on sèche sur sulfate de

45

magnésium, puis on évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (50/50% en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 200 mg (30%) d'alcool attendu de point de fusion 94-5°C.

5

#### **EXEMPLE 10**

10 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de diéthanamine.

Dans un ballon, on introduit 100 mg (2,76 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque 5 ml de méthanol et ajoute 29 mg (2,76 mmoles) de diéthanamine. On agite pendant  
15 une heure, évapore à sec le milieu réactionnel, triture le résidu obtenu dans un mélange d'heptane et d'éther éthylique (50-50). On filtre le solide et le sèche. On recueille 100 mg (78%) de sel de diéthanamine de point de fusion 100-5°C.

#### 20 **EXEMPLE 11**

2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de lithium.

25 De manière analogue à l'exemple 10 par réaction de 200 mg (5,5 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque avec 23 mg (5,5 mmoles) d'hydroxyde de lithium hydraté, on obtient 150 mg (74%) de sel de lithium attendu de point de fusion 225-9°C.

30

#### **EXEMPLE 12**

Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl]benzoïque.

35

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 1,66 g (4,6 mmoles) d'acide 4-[1-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl] benzoïque (préparé à l'exemple 10(b) du brevet EP 0 661 258), on obtient 310 mg (19,5%) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-  
40 naphtyl)-2-propynyl]benzoïque de point de fusion 159-60°C.

#### **EXEMPLE 13**

45 Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 750 mg (2 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(4,4-diméthylthiochroman-6-yl)-1-



propynyl]benzoïque (préparé à l'exemple 19 du brevet EP 0 661 258), on obtient après chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (80-20) 340 mg (28%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 195-6°C.

#### EXEMPLE 14

Acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

(a) 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 12 g (54 mmoles) de chlorure de 8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyle 14,7 g (59 mmoles) de 2-hydroxy-4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle (préparé à l'exemple 5(a) du brevet EP 0 661 258) et 200 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C par petites quantités 21,6 g (162 mmoles) d'AlCl<sub>3</sub> et agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans la glace, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (50-50). On recueille 12,5 g (64%) de produit attendu, de point de fusion 114-6°C.

(b) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

Dans un ballon, on introduit 7,95 g (22 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle 150 ml de THF et 20 ml de méthanol. On ajoute par petites quantités 660 mg (17,4 mmoles) de borohydrure de sodium et agite à température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, neutralise avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (80-20). Après évaporation des solvants, on recueille 3,8 g (47,5%) de produit attendu sous forme d'une huile.

(c) 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 4 g (11 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,13 g (29,5%) de 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle sous forme d'une huile orangée.

(d) acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

- 5 De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1 g (2,9 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 370 mg (39%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 185-187°C.

#### 10 **EXEMPLE 15**

Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

- 15 (a) 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle

20 De manière analogue à l'exemple 14(a) par réaction de 4,7 g (21 mmoles) de chlorure de 5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtoyl avec 5,7 g (22,8 mmoles) de 2-hydroxy-4-triméthylsilyléthynylbenzoate de méthyle (préparé à l'exemple 5(a) du brevet EP 0 661 258), on obtient 5,14 g (68,5%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 89-90°C.

- 25 (b) 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de méthyle.

30 De manière analogue à l'exemple 14(b) à partir de 2,4 g (6,6 mmoles) de 2-hydroxy-4-[3-oxo-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle, on obtient 1,6 g (67%) de 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle sous forme d'une huile orangée.

- 35 (c) acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,61 g (4,4 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,2 g (77,4%) de l'acide attendu de point de fusion 141-142°C.

- 40 (d) acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

45 De manière analogue à l'exemple 5(e) à partir de 580 mg (1,65 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque, on obtient 470 mg (85%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 152-153°C.

**EXEMPLE 16**

5 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle.

(a) méthoxyallène.

10 Dans un tricol et sous argon, on introduit 210 ml (2,5 moles) de propargyl méthylether et 12 g (0,11 mole) de *tert*-butylate de potassium. On chauffe à reflux pendant trois heures et distille le milieu réactionnel à pression atmosphérique et recueille la fraction passant à 51°C. On obtient 153,5 g (88%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

15 (b) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne.

20 Dans un réacteur de quatre litres et sous courant d'azote, on introduit 20 g (0,82 mole) de magnésium activé par 0,1 ml de dibromoéthane. On ajoute goutte à goutte une solution de 200 g (0,75 mole) de 2-bromo-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène de manière à maintenir le reflux du THF et agite à 50°C pendant deux heures. On refroidit ensuite le milieu réactionnel à -5°C et ajoute 1,2 g (8,2 mmoles) de CuBr et introduit goutte à goutte une solution de 58 g (0,82 mole) de méthoxyallène dans 100 ml de THF. On agite une heure à -5°C puis laisse remonter à température ambiante et agite deux heures. On verse le milieu réactionnel dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On distille l'huile obtenu sous 0,02 mm de Hg et recueille la fraction passant à 95-100°C. On obtient 79 g (47%) du produit attendu sous forme d'une huile incolore.

30 (c) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle.

35 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 7,4 g (32,7 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne 8,2 g (29,7 mmoles) de 4-iodobenzoate d'éthyle et 50 ml de triéthylamine. On dégaze le milieu réactionnel par barbotage d'azote, et introduit 360 mg (0,5 mmole) de Bis(triphenylphosphine) palladium(II)chlorure, 130 mg d'iodure de cuivre et agite à température ambiante pendant huit heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'acétate d'éthyle et l'acide chlorhydrique (1N), décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille un solide que l'on triture dans l'heptane, filtre, sèche. On recueille 9,3 g (84%) de l'ester éthylique attendu de point de fusion 59-60°C.

45

**EXEMPLE 17**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

- 5 (a) acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 8 g (35,3 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 8 g (32,1  
10 mmoles) d'acide 4-iodobenzoïque, on obtient 10,4 g (94%) de l'acide attendu de point de fusion 167-8°C.

- (b) chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyle.

15 Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 2,9 g (8,3 mmoles) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque 100 ml de dichlorométhane et ajoute goutte à goutte 2,4 ml (12,1 mmoles) de dicyclohexylamine. On agite à température ambiante pendant une  
20 heure, ajoute goutte à goutte 1,2 ml (11,7 mmoles) de chlorure de thionyle et agite une heure. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'éther éthylique, filtre le sel de dicyclohexylamine, évapore. On recueille 3 g (100%) de chlorure d'acide brut qui sera utilisé tel quel pour la suite de la synthèse.

- 25 (c) 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

Dans un ballon, on introduit 3 g (8,3 mmoles) du chlorure d'acide précédent dissous dans 100 ml de THF et ajoute 1 ml (9,1 mmoles) d'ammoniaque (32%) et agite à température ambiante une heure. On verse le milieu réactionnel dans  
30 l'eau, extrait avec du dichlorométhane, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le solide obtenu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. On recueille 2,5 g (87%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide de point de fusion 207-8°C.

35

**EXEMPLE 18**

N-ethyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.

40

De manière analogue à l'exemple 17 (b) par réaction de 3g (8,3 mmoles) de chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyle avec 650 µl (10 mmoles) d'ethylamine (70%), on obtient 1,84 g (59,4%) d'amide ethylique attendu de point de fusion 128-9°C.

45

**EXEMPLE 19**

morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 17 (b) par réaction de 1,25 g (3,4 mmoles) de chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyl avec 320 µL (3,8 mmoles) de morpholine, on obtient 430 mg (31%) du morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 98-9°C.

**EXEMPLE 20**

N-(4-hydroxyphenyl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

De manière analogue à l'exemple 17 (b) par réaction de 3 g (8,3 mmoles) de chlorure de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoyl avec 1 g (9,2 mmoles) de 4-aminophenol, on obtient 1,94 g (54%) de N-(4-hydroxyphenyl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide de point de fusion 159-60°C.

**EXEMPLE 21**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzenemethanol.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 3,67 g (16,2 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 3,45 g (14,8 mmoles) de 4-iodobenzénemethanol, on obtient 4,9 g (100%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzenemethanol sous forme d'une huile visqueuse orange.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,68 (4H,s), 3,77 (2H,s), 4,67 (2H,d), 7,17 (1H Ar,dd), 7,27 (2H Ar,d), 7,30 (2H Ar,d), 7,42 (2H Ar,c).

**EXEMPLE 22**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzaldehyde.

Dans un ballon, on introduit 1,3 g (4 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzenemethanol 20 ml de dichloromethane et ajoute 3,4 g (39,2 mmoles) d'oxyde de manganèse. On agite à température ambiante pendant huit heures. On ajoute au milieu réactionnel du sulfate de magnésium, filtre et évapore le filtrat. Le résidu obtenu est purifié par

chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (10-90). Après évaporation des solvants, on recueille 930 mg (29,5%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzaldehyde sous forme d'une huile jaune.

5

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 1,28 (6H,s), 1,30 (6H,s), 1,69 (4H,s), 3,81 (2H,s), 7,20 (1H Ar,dd), 7,31 (2H Ar,c), 7,59 (2H Ar,d), 7,80 (2H Ar,d), 9,99 (1H,s).

10 **EXEMPLE 23**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 1,13 g (5 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 1 g (4,5 mmoles) de 4-iodophenol, on obtient 1,28 g (88%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol sous forme d'une huile visqueuse rouge-orangée.

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,68 (4H,s), 3,75 (2H,s), 5,05 (1H,s), 6,76 (2H,d), 7,20 (1H Ar,dd), 7,25 (1H,d), 7,31 (3H Ar,c).

25 **EXEMPLE 24**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluene

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 1,62 g (7,15 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 1,42 g (6,5 mmoles) de 4-iodotoluène, on obtient 1,29 g (63%) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluene sous forme d'une huile jaunâtre.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,69 (4H,s), 2,33 (3H,s), 3,81 (2H,s), 7,20 (1H Ar,dd), 7,31 (2H Ar,c), 7,59 (2H Ar,d), 7,80 (2H Ar,d).

35

**EXEMPLE 25**

4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'hexyle

40

Dans un ballon, on introduit 2 g (5,8 mmoles) d'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque 30 ml de DMF 2 gouttes de 15-crown-5 et 2 g (23,8 mmoles) de bicarbonate de sodium. On ajoute 3,1 ml (20,8 mmoles) de 1-iodohexane et agite à température ambiante pendant 24 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de

45

magnésium, évapore. On recueille 2 g (80%) de l'ester hexylique attendu sous forme d'une huile légèrement rouge.

5 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 0,9 (3H,t), 1,27 (6H,s), 1,29 (6H,s), 1,34 (6H,c), 1,66 (4H,s), 1,72 (2H,m), 3,81 (2H,s), 4,30 (2H,t), 7,20 (1H Ar,dd), 7,31 (2H Ar,c), 7,50 (2H Ar,d) 7,95 (2H Ar,d).

#### 10 **EXEMPLE 26**

N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

(a) N-hydroxy-2-hydroxy-4-iodobenzamide.

15 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 23,3 g (84 mmoles) de 2-hydroxy-4-iodobenzoate de méthyle et 360 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium (1N). On ajoute 8 g (113 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et agit à température ambiante deux heures. On ajuste le milieu réactionnel à pH 20 7-8 avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre le solide. On dissout le solide dans l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. On recueille 17,6 g (71,5%) du produit attendu de point de fusion 195-6°C.

25 (b) N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 4 g (17,7 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 4,1 g 30 (14,7 mmoles) de N-hydroxy-2-hydroxy-4-iodobenzamide, on obtient 550 mg (10%) de N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide de point de fusion 119-20°C.

#### 35 **EXEMPLE 27**

Acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

40 De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 10 g (44,2 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 6,5 g (29,5 mmoles) d'acide 4-bromo-2-méthylbenzoïque, on obtient 1,18 g (11%) d'acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 149-50°C.

45

#### **EXEMPLE 28**

Acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 10 g (44,2 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propyne avec 6,5 g (29,5 mmoles) d'acide 4-bromo-3-méthylbenzoïque, on obtient 1,1 g (11%) d'acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque de point de fusion 196-7°C.

**EXEMPLE 29**

Acide 6-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinique.

(a) 6-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinate de méthyle.

De manière analogue à l'exemple 16(c) par réaction de 920 mg (4,1 mmoles) de (5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyle avec 1,1 g (4,2 mmoles) de 4-iodonicotinate de méthyle, on obtient 260 mg (18%) de 6-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinate de méthyle sous forme d'une huile orangée.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) 1,34 (12H,s), 1,75 (4H,s), 3,87 (3H,s), 6,56 (1H,d), 6,92 (1H,d), 7,19 (1H,d), 7,29 (1H,dd), 7,42 (2H,t), 7,50 (1H,d), 9,10 (1H,s).

(b) acide 6-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl] 3-nicotinique

Dans un ballon, on introduit 370 mg (1 mmole) de l'ester méthylique précédent 10 ml de THF et 5 ml d'une solution de soude méthanolique (2N). On chauffe à 40°C pendant une heure, évapore à sec, reprend par l'eau, ajuste à pH 5 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est trituré dans l'heptane, filtré, séché. On recueille 240 mg (66%) d'acide attendu de point de fusion 224-5°C.

**EXEMPLE 30**

Acide 4-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro--2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque.

Dans un ballon, on introduit 6,02 g (16 mmoles) de 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'éthyle 5 ml de méthanol 5



ml de THF et 50 ml d'heptane. On ajoute 850 mg d'hydroxyde de sodium et chauffe à reflux pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, ajuste à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu  
 5 obtenu est trituré dans l'alcool éthylique, filtré, séché. On recueille 1,37 g (24,5%) d'acide 4-[3-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque de point de fusion 227-8°C.

### 10 EXEMPLE 31

Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque.

15 De manière analogue à l'exemple 5(e) à par partir de 1 g (2,55 mmoles) d'acide 2-hydroxy-4-[3-hydroxy-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque (préparé à l'exemple 30 du brevet EP 0 661 258), on obtient 450 mg (47%) d'acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque de point de fusion 191-2°C.

20

### EXEMPLE 32

25 Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

### A- VOIE ORALE

30 (a) Comprimé de 0,2 g

35	- Composé de l'exemple 2	0,001 g
	- Amidon	0,114 g
	- Phosphate bicalcique	0,020 g
	- Silice	0,020 g
	- Lactose	0,030 g
	- Talc	0,010 g
	- Stéarate de magnésium	0,005 g

40

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

45	- Composé de l'exemple 6	0,001 g
	- Glycérine	0,500 g
	- Sorbitol à 70%	0,500 g
	- Saccharinate de sodium	0,010 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
	- Arôme	qs



## (d) Lotion

5	- Composé de l'exemple 8	0,100 g
	- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
	- Ethanol à 95%	30,000 g

## 10 (e) Onguent hydrophobe

	- Composé de l'exemple 20	0,300 g
	- Mirystate d'isopropyle	36,400 g
15	- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
	- Cire d'abeille	13,600 g
	- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT)	100g

20

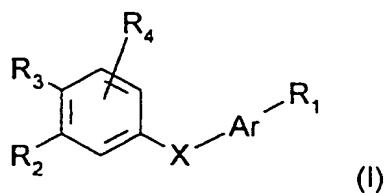
## (f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

	- Composé de l'exemple 30	0,500 g
25	- Alcool cétylique	4,000 g
	- Monostéarate de glycérole	2,500 g
	- Stéarate de PEG 50	2,500 g
	- Beurre de karité	9,200 g
	- Propylène glycol	2,000 g
30	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	- Eau déminéralisée stérile	100 g

**REVENDICATIONS**

5

1/ Composés propynyl biaromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

dans laquelle:

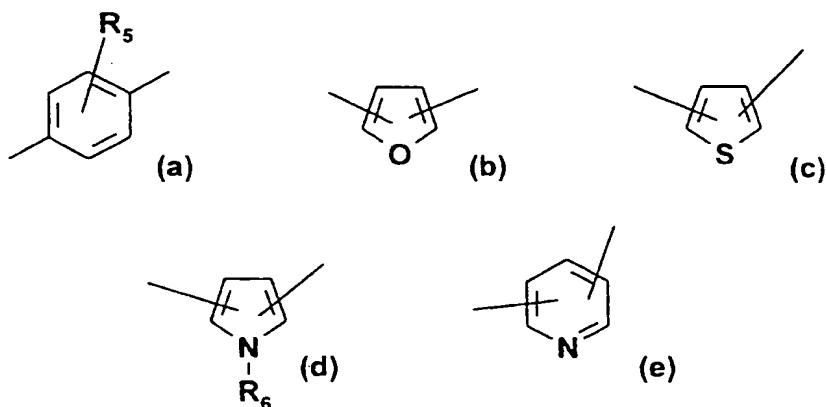
- R<sub>1</sub> représente (i) le radical -CH<sub>3</sub>  
 (ii) le radical -CH<sub>2</sub>-O-R<sub>6</sub>  
 (iii) le radical -O-R<sub>6</sub>  
 (iv) le radical -CO-R<sub>7</sub>

20

R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> ayant les significations données ci-après,

25

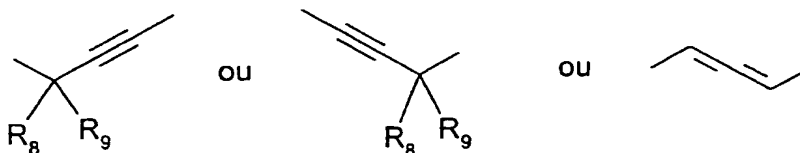
- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes:



30

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ayant les significations données ci-après,

- X représente un radical de formule:



R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ayant les significations données ci-après,

10 - R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent

(i) un atome d'hydrogène,

15 (ii) un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone,

(iii) un radical -OR<sub>6</sub>,

20 (iv) un radical -SR<sub>6</sub>,

R<sub>6</sub> ayant la signification donnée ci-après,

25 étant entendu que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

30 et étant entendu que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iii) et (iv) mentionnées ci-dessus.

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -OR<sub>6</sub>,

35 étant entendu que lorsque R<sub>4</sub> est un radical hydroxyle alors R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

40 - R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR<sub>10</sub>

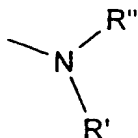
R<sub>10</sub> ayant la signification donnée ci-après,

- R<sub>7</sub> représente:

(a) un atome d'hydrogène

5 (b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:



10

R' et R'' ayant la signification donnée ci-après,

(d) un radical -OR<sub>11</sub>

15

(e) un radical -NHOR<sub>6</sub>,

R<sub>11</sub> ayant la signification donnée ci-après,

20 - R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, pris séparément, soit ont simultanément la même signification : un atome d'hydrogène ou un radical -OR<sub>10</sub>, soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle inférieur ou, pris ensemble, forment un cycle -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y-, avec Y représentant un atome d'oxygène ou de soufre et avec n égal à 2 ou 3,

25 - R<sub>10</sub> représente un radical alkyle inférieur,

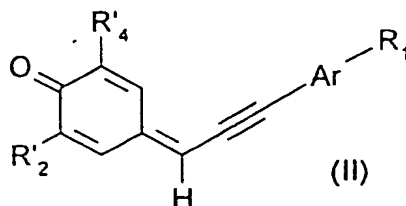
30 - R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényle, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué(s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

35 - R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle, ainsi que leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques.

2/ Composés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (II) suivante :

40

37



dans laquelle  $R_1$  et Ar ont les mêmes significations que pour la formule générale (I) définie à la revendication 1 et  $R'_2$  et  $R'_4$ , identiques ou différents, représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone.

3/ Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

4/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

- Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl] benzoïque.
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate de méthyle.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzèneméthanol.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de diéthanolamine.
- 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoate de lithium.
- Acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-propynyl] benzoïque.

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(4,4-diméthylthiochromane-6-yl)-1-propynyl]benzoïque.
- 5       - Acide 2-hydroxy-4-[3-(8,8-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.
- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5-diméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl] benzoïque.
- 10       - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'ethyle.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.
- 15       - N-ethyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.
- Morpholide de l'acide 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 20       - N-(4-hydroxyphenyl)-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- 25       - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzaldehyde.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]phenol.
- 30       - [3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzene methanol.
- 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]toluene.
- 35       - 4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoate d'hexyle.
- N-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl] benzamide.
- 40       - N-hydroxy-2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzamide.
- Acide 2-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.
- 45       - Acide 3-méthyl-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.



- Acide 6-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]nicotinique.

5        - Acide 4-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque.

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)propa-1,2-dienyl]benzoïque.

10

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-butynyl]benzoïque.

15        - Acide 5-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-2-pyridinecarboxylique.

- Acide 4-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]benzoïque.

20        - Acide 2-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique.

- Acide 2-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propynyl]-4-thiophenecarboxylique.

25

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl)-1-propynyl]benzoïque.

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl]benzoïque.

30

5/ Composés selon la revendication 2, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

35        - Acide 4-[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl]benzoïque.

- Acide 2-hydroxy-4-[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-oxo-2,5-cyclohexadiène-1-ylidène)-1-propynyl]benzoïque.

40

6/ Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés par le fait qu'ils présentent au moins l'une des, et de préférence toutes les, caractéristiques suivantes :

45        - R<sub>1</sub> représente le radical -CO-R<sub>7</sub>,

- Ar représente les radicaux de formule (a) ou (e).

7/ Composés selon l'une des revendications 1, 3 ou 6, caractérisés par le fait qu'ils présentent une formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R<sub>g</sub> et R<sub>g</sub>, pris séparément, soit représentent des atomes d'hydrogène, soit l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un radical alkyle inférieur.

5

8/ Composés de formule (I) ou (II) selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

9/ Composés selon la revendication 8 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocyaires; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou le traitement de l'alopécie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

10/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7.

5

11/ Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

10 12/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7.

15 13/ Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 7 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

20 14/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 12 ou 13 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.



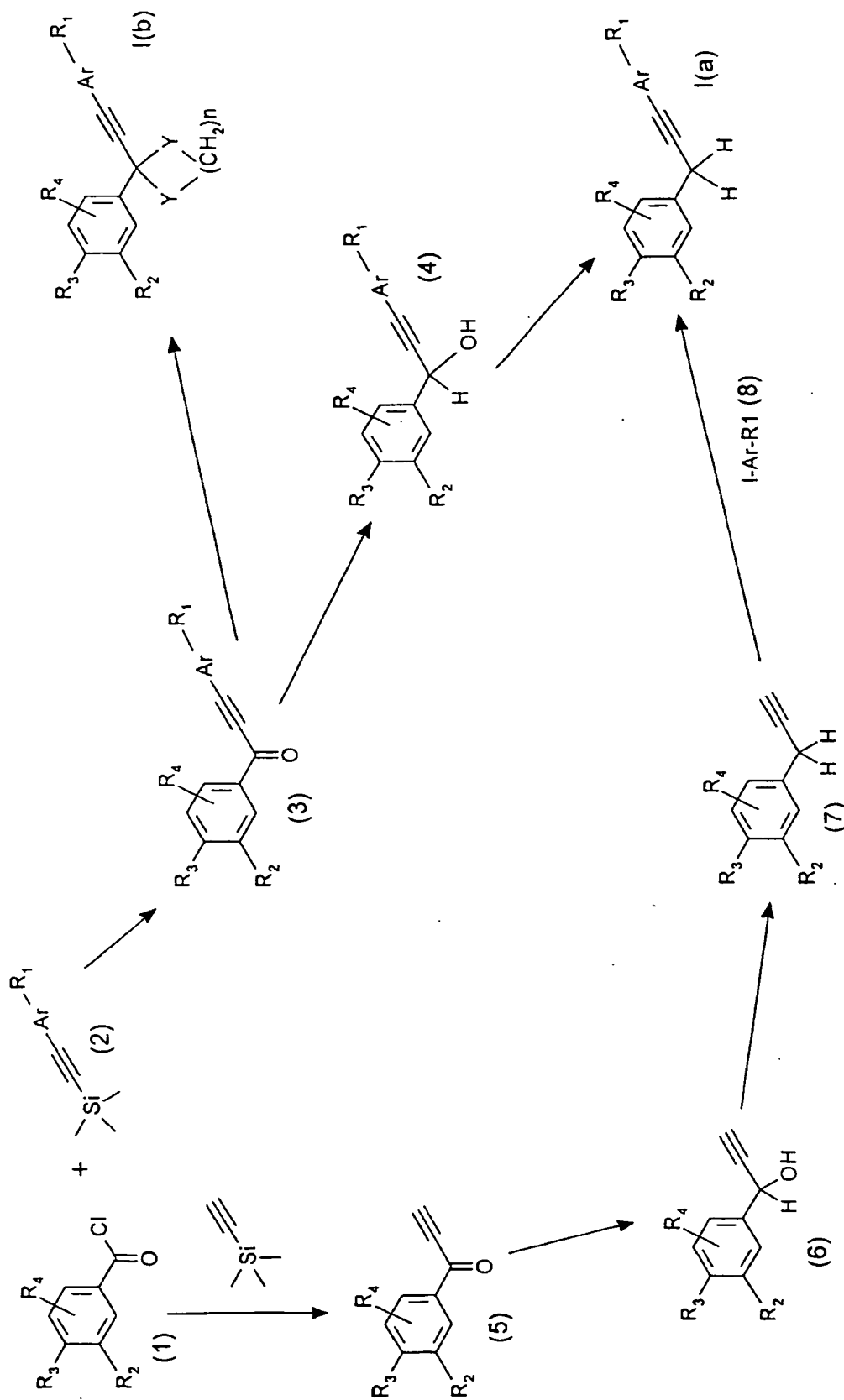


FIG. 1



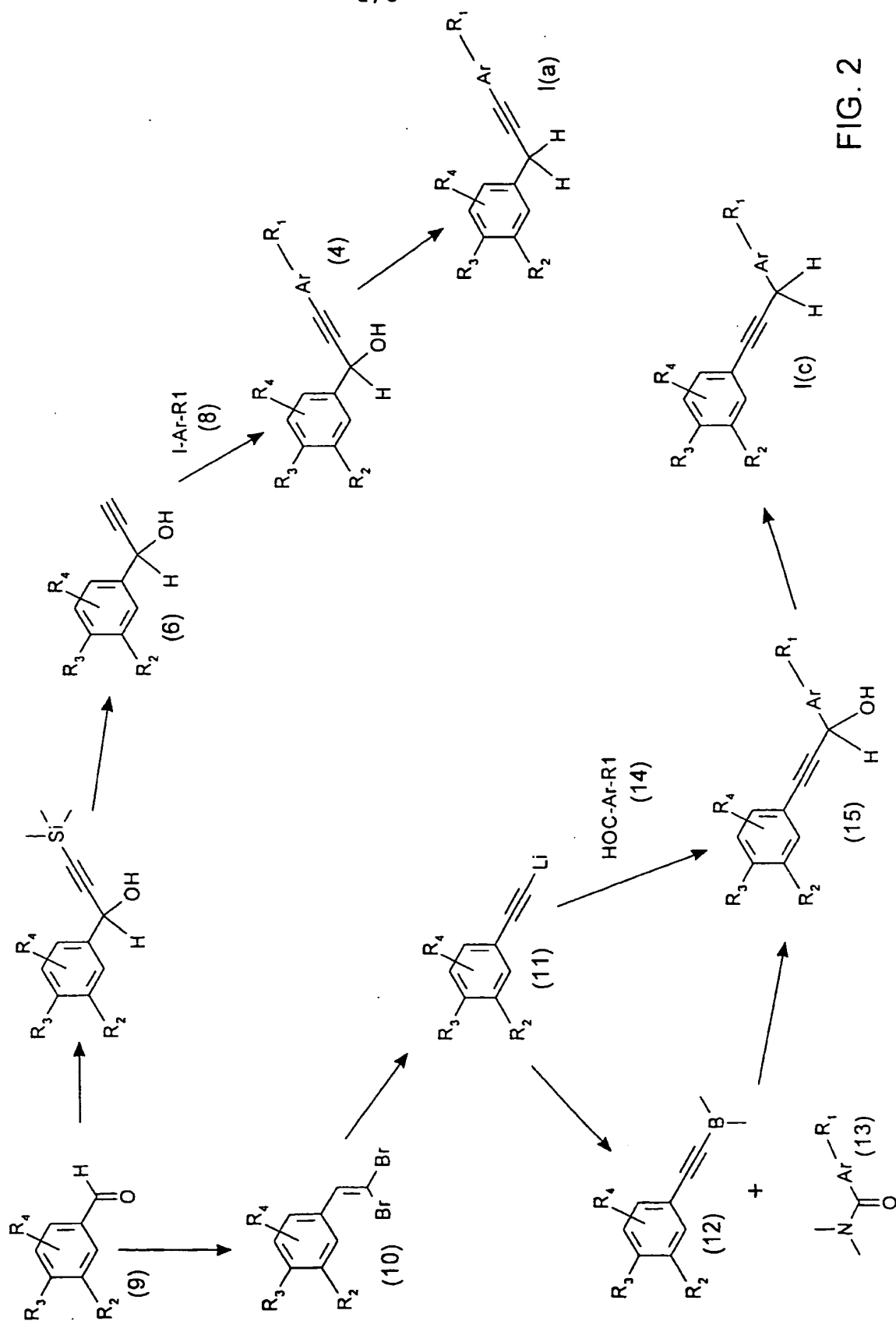


FIG. 2





3/3

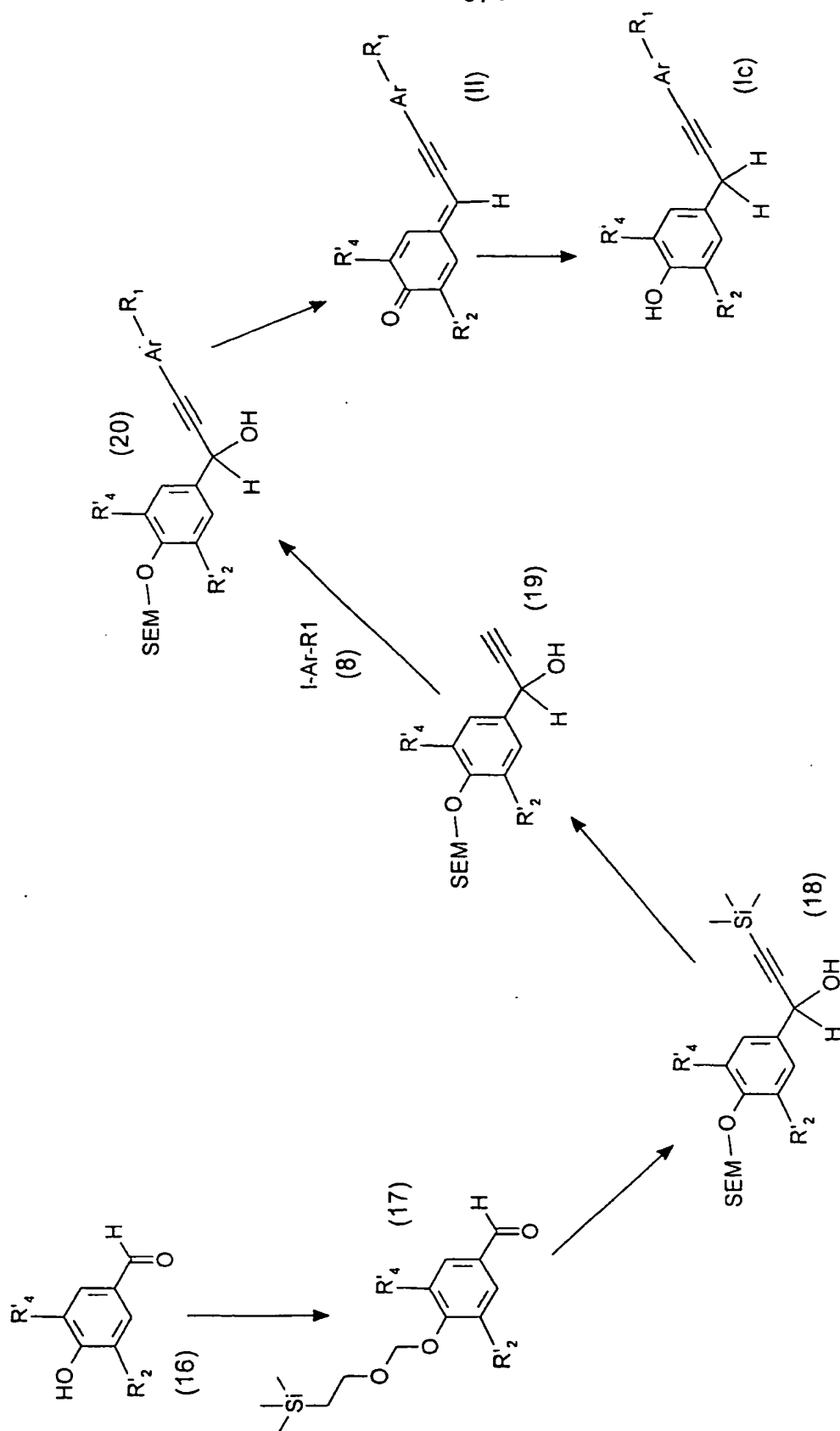


FIG. 3